

THESIS

MUNICH

1966

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON CORTICOSTEROIDEN
UND DEM ANABOLEN HORMON DURABOLIN AUF DIE
EXPERIMENTELLE KERATITIS HERPETICA DES KANINCHENAUGES

Hiltrud Jaeger

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0083

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Kommiss. Direktor: Professor Dr. H. REMKY

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON CORTICOSTEROIDEN
UND DEM ANABOLEN HORMON DURABOLIN AUF DIE EXPERIMEN -
TELLE KERATITIS HERPETICA DES KANINCHENAUGES

Inaugural -Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig -Maximilians -Universität zu München

vorgelegt von
Hiltrud J a e g e r
aus München

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. H. J. KÜCHLE
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. REMKY
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 11. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	5
II. Methodik	7
III. Die Untersuchungsergebnisse und ihre Beurteilung	9
1) Ergebnisse der Behandlung mit Corticosteroiden	10
2) Ergebnisse der Behandlung mit anabolen Stoffen allein bzw. in Kombination mit Corticosteroiden	21
IV. Abschließende Besprechung der Ergebnisse unter Berücksichtigung des einschlägigen Schrift- tums	51
1) Experimentelle Keratitis herpetica und Corticosteroide	51
2) Experimentelle Keratitis herpetica und der anabole Stoff Durabolin allein bzw. in Kombination mit Corticosteroiden	54
V. Zusammenfassung	57
VI. Literaturverzeichnis	61

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Das Herpes-simplex Virus ist ein dermo- und neurotropes Virus, das große Affinität zum Auge besitzt und dort vor allem die Hornhaut angreift. Obwohl die Keratitis herpetica eine lang bekannte Krankheit ist, stand bisher nur eine symptomatische Therapie von sehr unterschiedlichem Wert zur Verfügung. Die bisher angewendeten, meist lokalen Behandlungsmaßnahmen, sind sehr zahlreich.

Zur lokalen Beeinflussung der Keratitis herpetica werden chemische Agentien wie Jod, Äther, Zinksulfat, Silbernitrat und wismuthaltige Präparate verwendet. Die gleiche Wirkung, das infizierte Corneaepithel zu zerstören, haben die thermische Kauterisation und die Abrasio corneae. Tiefergehende Prozesse werden durch eine lamelläre Keratoplastik oder intracorneale Neurotomie angegangen. An physikalischen Maßnahmen kommen Röntgen- und UV-Bestrahlungen zur Anwendung. Zu Maßnahmen, die die Reaktionslage des Körpers verändern sollen, gehören Eigenblutinjektionen, Fieberturen, die Gewebetherapie nach Filatow sowie Gaben von Vitaminen, Antihistaminica und Corticosteroiden, ferner Vaccination und Injektionen von γ -Globulinen zur Verstärkung der Immunität.

Seit KAUFMAN und Mitarbeiter 1962 über gute Behandlungserfolge mit der virostatischen Substanz 5-Jod-2-Desoxyuridin (IDU) berichtet haben, stehen der Bekämpfung herpetischer Hornhautprozesse neue Möglichkeiten offen. Da das Herpesvirus über keinen eigenen Stoffwechsel verfügt, benötigt es zu seiner Synthese den Fermentapparat der Wirtszelle. Die vom Virus befallenen Zellen produzieren vermehrt Desoxyribonucleinsäure (DNS), das Grundmaterial der Virussyntese. Die Wirkungsweise von IDU beruht darauf, daß es als eine dem Thymindesoxyribosid nah verwandte Substanz an dessen Stelle bei der DNS-Synthese eingebaut wird. Somit kommt es zu einer fehlerhaften Virussyntese mit Viren, die in ihrer Vermehrungsfähigkeit stark beeinträchtigt sind. Bei der Keratitis disciformis ist die Wirkung von IDU nicht so überzeugend wie beim oberflächlichen Herpes corneae. Hier wird die kombinierte Anwendung von IDU und Corticosteroiden empfohlen. Trotz dieser Vielzahl von Behandlungsmethoden nehmen Häufigkeit und Schwere der Keratitis herpetica in den letzten Jahren ständig zu. In zahlreichen Arbeiten wurde dabei auf einen Zusammenhang zwischen lokaler Corticosteroidapplikation und der Häufigkeitszunahme der herpetischen Keratitiden hingewiesen (BÖKE, BONAMOUR, KÜCHLE). Daher wurde in letzter Zeit die Anwendung von Corticosteroiden allein oder in Verbindung mit Antibioticum immer mehr abgelehnt.

DARDENNE führt die Cortisonschäden der Hornhaut auf die eiweißabbauende Wirkung des Cortisons zurück. Neuere Versuche DARDENNES gehen dahin, mit eiweißanabolen, dem Testosteron verwandten Hormonen, der katabolen Wirkung der Corticosteroide entgegenzuwirken, ohne dabei den entzündungshemmenden

Faktor der Corticosteroide auszuschalten.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit Untersuchungen über die Wirkung von Corticosteroiden und anabolen Substanzen allein bzw. von Kombinationen beider Wirkstoffe auf die experimentelle Keratitis herpetica des Kaninchens.

II. METHODIK

1. Versuche über den Einfluß von Corticosteroiden

In drei Versuchsreihen (I-III) wurde an 17 Kaninchen der Einfluß von Corticosteroiden auf den Entzündungsablauf der experimentellen Keratitis herpetica untersucht.

Als Corticosteroide kamen 2,5 % Hydrocortison-Salbe Ficortril der Firma Pfizer, Delmeson-Salbe der Firma Hoechst und 0,1 % 6 α -Chlorprednisonazetat der Firma Organon zur Anwendung.

2. Versuche über den Einfluß anaboler Stoffe auf die experimentelle Keratitis herpetica beim Kaninchen und einen etwaigen ungünstigen Corticosteroideffekt bei derselben.

Hierzu wurden 55 Tiere in 6 Versuchsreihen (Serie IV - IX) mit 6 verschiedenen Salben der Firma Organon behandelt. Die Experimente wurden als Blindversuche durchgeführt; die Zusammensetzung der einzelnen Chargen (nur anabole Substanz ? nur Corticosteroid ? Kombination von beiden ?) war während der Behandlung nicht bekannt.

Infektionsmaterial

Die 9 verwendeten Herpes-simplex-Stämme wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Nasemann (Dermatologische Klinik der Universität München) zur Verfügung gestellt. Die Virusstämme hatten mehrere Passagen auf der Chorion-allantois von Hühnerembryonen durchgemacht. Ihre Virulenz war vor Versuchsbeginn nicht bekannt.

Erzeugung der experimentellen Keratitis herpetica

Nach Anästhesie der Hornhaut durch 3maliges Einträufeln einer 2 % Corneacainlösung wurden die Augen mit einer feinen Kanüle in Gitterform (jeweils 3 waagrechte und 3 senkrechte Linien) skarifiziert.

Danach wurden 2 Tropfen des Infektionsmaterials in den Conjunktivalsack geträufelt und durch Massieren des geschlossenen Auges in die Cornea inokuliert. Die Keratitis herpetica wurde bei allen Tieren beidseits erzeugt.

Therapie

Die Behandlung setzte bei allen 9 Serien nach eindeutigem Angehen der Infektion - meist etwa 65 Stunden nach der Inoculation - ein.

Die Wirkstoffe wurden in Salbenform über einen Zeitraum von 10 Tagen 5 mal täglich in den Conjunctivalsack eingestrichen.

Während der Behandlungsdauer wurden die Augen täglich mit Fluorescein angefärbt und untersucht.

Die Befunde wurden in Tabellen und Skizzen festgehalten. Nach Absetzen der Therapie wurden die Tiere noch über mehrere Wochen nachuntersucht.

III. DIE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE UND IHRE BEURTEILUNG

Die Versuchsergebnisse sind in Tabellen und graphischen Darstellungen zusammengefaßt und typische Krankheitsverläufe durch Skizzen veranschaulicht. In den Tabellen wurde berücksichtigt:

1. das Ausmaß der Keratitis herpetica zu Behandlungsbeginn und unmittelbar nach Absetzen der Therapie. Dabei wurden folgende Entzündungsgrade festgelegt:

0 = Hornhaut klar, keine Fluoresceinfärbung

I = einzelne stippchenförmige herpetische Effloreszenzen

II = zahlreiche oberflächliche herpetische Effloreszenzen
(mehr als 3 - 5) oder zartere typische Dendriticafigur

III = ausgedehntere flächenhafte Defekte oder ausgeprägte
Dendriticafigur mit beginnendem Parenchymeinbruch

IV = ausgedehnte anfärbbare Bezirke mit ausgeprägter Parenchymbeteiligung
(Typ der Keratitis disciformis)

V = Eintrübung infolge entzündlicher Infiltration von mehr als 2/3 der Hornhaut

VI = völlige Hornhauteintrübung, eventuell Hypopyonbildung oder Hornhaut-
einschmelzung.

2. Die Schwere des Krankheitsverlaufes; sie wurde durch Addition der dem Entzündungsgrad entsprechenden Zahlen an den einzelnen Tagen während der Behandlung ausgedrückt (sog. "Entzündungssumme").

3. der Abheilungszeitpunkt (Tag nach der Beimpfung, an dem die Hornhaut nicht mehr mit Fluorescein anfärbbar war) und das Ausmaß der zurückgebliebenen Narben (je nach Intensität arabische Ziffern 0 - 6)

4. das Auftreten einer Encephalitis

5. das Auftreten eines Rezidivs

Abkürzungen:

V = Versuchsauge

K = unbehandeltes Kontrollauge desselben Tieres bzw. Vergleichsaug, wenn am
2. Auge ein Vergleichspräparat zur Anwendung kam.

1. Ergebnisse der Behandlung mit Corticosteroiden

Versuchsreihe I: (6 Tiere)

Vor Therapiebeginn, 63 Stunden nach der Beimpfung, zeigten die 12 Augen folgende Befunde:

1 Auge war mit Fluorescein noch nicht anfärbbar, 6 Augen zeigten vereinzelte herpetische Effloreszenzen, bei 5 Augen hatte sich bereits eine zarte Keratitis dendritica entwickelt.

Die rechten Augen wurden 5 mal täglich mit 2,5 % Hydrocortisonsalbe (Ficortril "Pfizer") behandelt. Die linken Augen blieben zur Kontrolle unbehandelt. Nach 10 Tagen wurde die Therapie abgesetzt.

Unter der Behandlung wurden 5 Versuchsaugen reizfrei und die Keratitis herpetica heilte völlig ab. Demgegenüber waren nur 2 Kontrollaugen bei Versuchsende nicht mehr mit Fluorescein anfärbbar. Bei einem Versuchsauge breitete sich der herpetische Prozeß in die tiefen Parenchymschichten aus. Es kam zu einer völligen Hornhauteinschmelzung und zur Entwicklung einer Encephalitis am 7. Behandlungstag. Das gleiche Bild entwickelte sich an einem Kontrollauge; hier trat die tödliche Encephalitis allerdings erst 4 Tage nach Behandlungsende auf.

Bei 3 der 5 unter Ficortrilsalbe abgeheilten Augen traten nach Behandlungsende Rezidive auf. Eines derselben kam erst 5 Wochen nach der Infektion unterichter Narbenbildung zur Abheilung.

(s. Abb. 2; Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 98)

Die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe sind in der nachfolgenden Tabelle 1 und Abbildung 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse der Versuchsreihe I

Tier Nr.	Keratitis zu Behdlg. beginn		Keratitis bei Behdlg. ende		Entzündungs- summen		Abheilung (Narben- bildung)		Enceph- litis		Rezidiv	
	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
93	II	I	0	0	9,5	10	8. Tag (0)	8. Tag (0)				
94	II	II	VI	II	46	25			7. Tag			
95	I	II	0	V	11	33	8. Tag (0)				12. Tg. 14. Tg.	
96	I	0	0	0	6,5	6,5	8. Tag (0)	8. Tag (0)				
97	I	I	0	III	6,5	19,5	7. Tag (0)	18. Tag (1)			14. Tg.	
98	I	II	0	I	10	12,5	8. Tag (0)	14. Tag (0)			14. Tg.	
					Mittelwert							
					15	18						

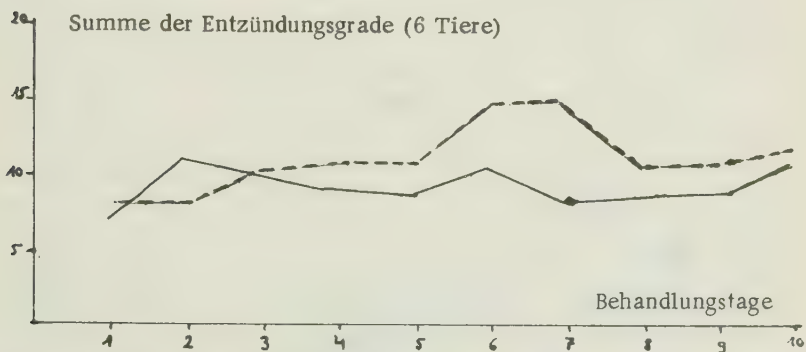


Abbildung 1: Summe der Entzündungszahlen der behandelten Augen und der Kontrollaugen an den einzelnen Behandlungstagen.

- = Entzündungsgrade der Versuchsaugen
- - - = Entzündungsgrade der Kontrollaugen

Versuchsauge



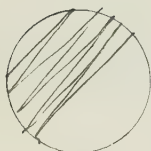
I



I₄



0



IV



4

Kontrollauge



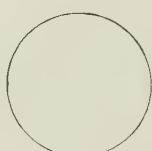
II



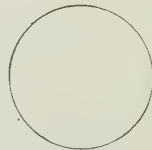
II



I



0



0

vor Behandlungsbeginn

5. Behandlungstag

10. Behandlungstag

18. Tag nach Behandlungsbeginn

35. Tag nach Behandlungsbeginn

Abbildung 2: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 98

Rezidiv nach Therapieende am Versuchsauge

Versuchsreihe II (6 Tiere)

Bei Behandlungsbeginn, 63 Stunden nach der Beimpfung, wiesen 10 Augen vereinzelte oberflächliche Effloreszenzen auf, 2 Augen zeigten eine typische zarte Dendriticafigur.

Die linken Augen wurden mit Delmeson-Augensalbe "Hoechst" (enthält 0,025 % 21-Desoxy-6-methyl-9-fluorprednisolon + 0,3 % Neomycin), die rechten mit Delmeson-Salbengrundlage behandelt.

Bei 2 Versuchs- und 2 Kontrollaugen heilten die herpetischen Effloreszenzen während der 10-tägigen Behandlungszeit ohne Narbenbildung ab; bei den übrigen 4 Versuchs- und Kontrollaugen kam es zur Entwicklung von zum Teil schweren Bildern einer Keratitis disciformis.

2 mit Corticosteroid behandelte Tiere, deren linke Hornhaut völlig eingeschmolzen war, starben einen Tag nach Behandlungsende an einer Encephalitis. Bei den restlichen beiden mit Delmeson behandelten Augen heilte die tiefe Keratitis herpetica erst 7 Wochen nach der Virusinokulation unter dichter zentraler Narbenbildung ab. Demgegenüber war die Heilungsdauer an den mit Salbengrundlage behandelten Augen trotz eines ähnlich schweren Befundes bei Behandlungsende kürzer und es blieben zartere Narben zurück.

(s. Abb. 4: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 129)

An einem während der Therapie abgeheilten Versuchsauge trat 4 Tage nach Behandlungsende ein Rezidiv auf.

Die Beobachtungen an Versuchsreihe II sind in Tabelle 2 und Abbildung 3 zusammengestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Versuchsreihe II

Tier Nr.	Keratitis bei Behdlg. beginn		Keratitis bei Be- hdlg. Ende		Entzündungs- summen		Abheilung (Narben- bildung)		Encephali- tis		Rezidiv	
	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
127	I	I	0	0	2,5	4,5	7. Tag (0)	7. Tag (0)			14. Tag	
128	I	I	VI	IV	39	35,5			11. Tg.			
129	II	II	IV	IV	36	35	35. Tag (4)	20. Tg. (2)				
130	I	I	IV	III	19,5	17,5	35. Tag (4)	20. Tg. (2)				
131	I	I	V	0	18,5	3			7. Tag (0)	11. Tag		
132	I	I	0	IV	4,5	18,5	7. Tag (0)	28. Tag (2)				
					Mittelwert							
					20	19						

Summe der Entzündungsgrade (6 Tiere)

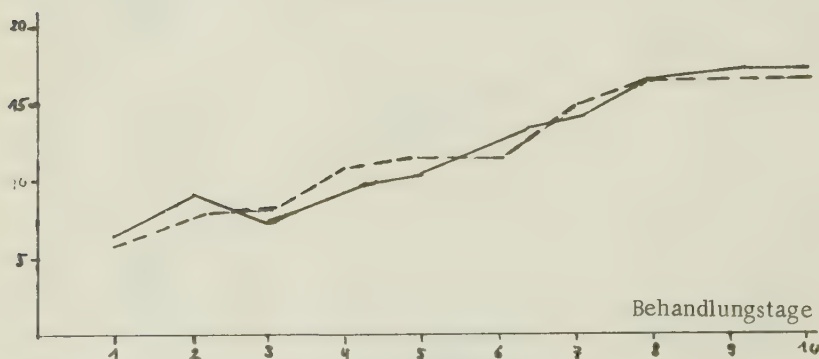


Abbildung 3: Summe der Entzündungszahlen der behandelten Augen und der Kontrollaugen an den einzelnen Behandlungstagen.

— = Entzündungsgrade der Versuchsaugen
 - - - = Entzündungsgrade der Kontrollaugen

Versuchsauge

Kontrollauge



II

vor Behandlungsbeginn



IV

5. Behandlungstag



IV

10. Behandlungstag



V

20. Tag nach Behandlungsbeginn



4

35. Tag nach Behandlungsbeginn



II



IV



III



2



2

Abbildung 4: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 129

Lange Heilungsdauer und dichte Narbenbildung am Versuchsauge

Versuchsreihe III: (5 Tiere)

Bei Behandlungsbeginn, 63 Stunden nach der Infektion, zeigten alle Augen schon eine fortgeschrittenere Keratitis herpetica. Bei 5 Augen hatte sich eine ausgeprägte Keratitis dendritica mit beginnendem Parenchymeinbruch entwickelt, 5 Augen zeigten bereits eine typische Keratitis disciformis (offenbar sehr virulenter Herpesstamm).

Die linken Augen der Tiere (Versuchsaugen) wurden während der 10-tägigen Behandlungszeit mit 0,1 %-igem 6 α -Chlorprednisonazetat + 0,5 % Neomycin in Salbenform, die rechten Augen (Vergleichsaugen) nur mit 0,5 %iger Neomycinsalbe behandelt.

Bei einem Versuchsauge kam es während der Behandlung zur Hornhauteinschmelzung und zur tödlichen Encephalitis des Tieres am 7. Behandlungstag. An einem Vergleichsauge entwickelte sich ein ähnlicher Krankheitsverlauf. Eine weitere tödliche Encephalitis trat 8 Tage nach Absetzen der Therapie ein. An dem Versuchsauge dieses Tieres war die Cornea am 10. Behandlungstag fast vollständig eingeschmolzen (s. Abb. 6; Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 190). Bei den übrigen 2 Tieren wiesen die Versuchsaugen eine beginnende bzw. ausgeprägte Keratitis disciformis auf. Von den Vergleichsaugen zeigte eines ebenfalls eine ausgeprägte Keratitis disciformis, das andere nur eine zarte Dendriticafigur. Diese Versuchsaugen benötigten 4 - 5 Wochen zur Abheilung mit stärkerer Narbenbildung als die Vergleichsaugen, bei denen der Hornhautprozess innerhalb von 1 - 2 Wochen nach Behandlungsende zur Ausheilung kam. Rezidive traten in dieser Versuchsreihe nicht auf.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe III sind in Tabelle 3 und Abbildung 5 zusammengestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse der Versuchsreihe III

Tier Nr.	Keratitis zu Behdlg. beginn		Keratitis bei Behdlg. ende		Entzündungs- summen		Abheilung (Narben- bildung)		Encephali- tis		Rezidiv	
	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
187	IV	IV	III	VI	36	54				7. Tag		
188	III	III	VI	IV	46	37			7. Tg.			
189	IV	III	III	II	38	31	28. Tag (2)	18. Tg. (0)				
190	IV	IV	VI	IV	52	40			18. Tg.			
191	III	III	IV	IV	39	37	35. Tg. (4)	24. Tg. (2)				
					Mittelwert							
					42	40						

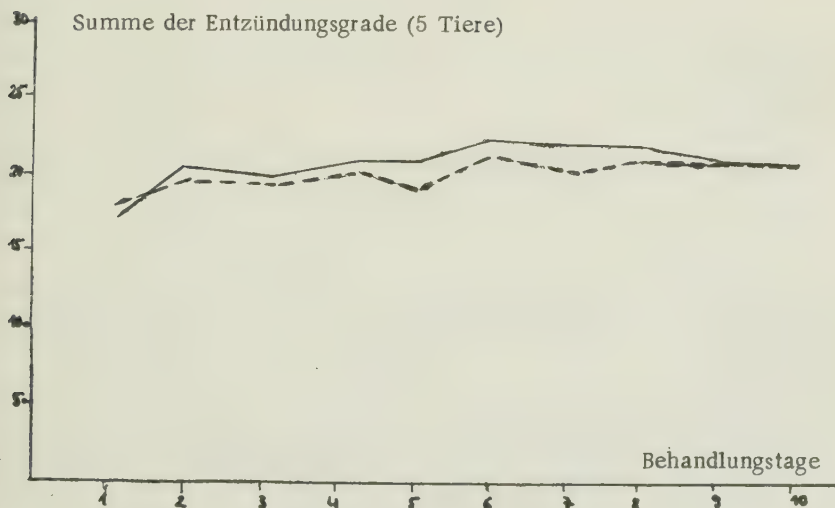


Abbildung 5: Summe der Entzündungszahlen der behandelten und der Kontrollaugen an den einzelnen Behandlungstagen

- = Entzündungsgrade der behandelten Augen
- - - = Entzündungsgrade der Kontrollaugen

Versuchsauge

Kontrollauge

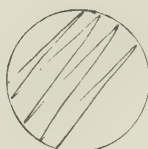


IV

vor Behandlungsbeginn



IV



V

5. Behandlungstag



IV



VI

10. Behandlungstag



IV



VI

18. Tag nach Behandlungsbeginn



IV

Abbildung 6: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 190

Zunehmende Hornhauteinschmelzung des
Versuchsauges

Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse von Versuchsreihe I-III (Einfluß von Corticosteroiden auf die Keratitis herpetica)

In 3 Versuchsreihen an 17 Kaninchen wurde die Corticosteroidwirkung auf die experimentelle Keratitis herpetica geprüft.

Die folgende Tabelle 4 gibt eine Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse wieder:

V = mit Corticosteroiden behandelte Versuchsaugen

K = unbehandelte bzw. mit Delmeson-Salbengrundlage oder
0,5 %iger Neomycinsalbe behandelte Augen.

Die Abheilungszeiten wurden in Tagen (Mittelwerte) angegeben.

Zarte Narben = Narbengrad 1 - 2

Dichte Narben = Narbengrad 3 - 6

Tabelle 4: Ergebnisse der Versuchsreihen I - III

Behandlung	Zahl der Tiere	Mittelwerte d. Entzünd. Summen		Abheilung in Tagen		zarte Narben		dichte Narben		Encephali- tis		Rezidiv	
		V	K	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
Serie I													
FICORTIL	6	15	18	8	12	0	1	0	0	1	1	3	0
Serie II													
DELMESON	6	20	19	21	16	0	3	2	0	2	0	1	0
Serie III													
6α-CHLORPRED- NISONAZETAT	5	42	40	31	21	1	1	1	0	2	1	0	0
Insgesamt	17	25	25	20	16	1	5	3	0	5	2	4	0

Wie aus den angegebenen "Entzündungssummen" hervorgeht, war das Ausmaß der herpetischen Keratitiden in den 3 Versuchsserien recht verschieden. Der Grund hierfür dürfte in der unterschiedlich starken Virulenz der 3 verwendeten Herpes-simplex-Stämme zu erblicken sein.

In Versuchsserie I zeigten fast alle Augen einen relativ milden Krankheitsverlauf. Nur an einem Versuchsauge kam es zum Fortschreiten des oberflächlichen herpetischen Prozesses bis zur Hornhauteinschmelzung und zum Tod des Tieres durch Encephalitis am 7. Behandlungstag. Das gleiche Krankheitsbild entwickelte sich bei einem Kontrollauge, jedoch trat bei diesem Tier die Encephalitis erst 4 Tage nach Behandlungsende auf.

Bei den übrigen Augen zeigte Ficortrilsalbe zunächst einen entzündungshemmenden und die Heilungsdauer verkürzenden Effekt.

5 der behandelten Augen waren gegenüber nur 2 Kontrollaugen bereits am 8. Behandlungstag völlig abgeheilt. Das Auftreten von 3 Rezidiven gab jedoch zu erkennen, daß Hydrocortison den Krankheitsverlauf der Keratitis herpetica nur vorübergehend günstig zu beeinflussen vermochte.

Bei Versuchsreihe II entwickelten sich aus vorwiegend oberflächlichen herpetischen Effloreszenzen zum Teil ausgedehntere flächenhafte Epitheldefekte und tiefe Keratitisformen.

Ein Vergleich der Entzündungssummen zeigt, daß bis zu Therapieende kein wesentlicher Unterschied zwischen den Versuchs- und Kontrollaugen bestand. In 2 Fällen heilte die Keratitis dendritica an Versuchs- und Kontrollaugen während der Behandlungszeit ab. Bei den übrigen Augen entwickelten sich aus den anfänglich leichten Läsionen schwere Epitheldefekte mit starker Stromabeteiligung. Nach Behandlungsende war der weitere Verlauf an Versuchs- und Kontrollaugen recht unterschiedlich. Bei 2 Versuchsaugen kam es zu Hornhauteinschmelzungen und tödlicher Encephalitis der Tiere nach Therapieende. An einem mit Delmesonsalbe behandelten Auge trat 4 Tage nach Behandlungsende ein Rezidiv auf. Bei den übrigen Versuchsaugen war die Heilungsdauer gegenüber den Vergleichsaugen verlängert und es blieben dichtere Hornhautnarben zurück.

Das Auftreten von 2 Encephalitisfällen dürfte auch hier wieder durch eine stärkere Virusausbreitung unter Corticosteroideinwirkung zu erklären sein.

Die verlängerte Heilungsdauer bei den Versuchsaugen zeigte, daß das Corticosteroid hemmend in die Reparationsvorgänge der Cornea eingriff.

In Versuchsreihe III waren besonders schwere herpetische Krankheitsbilder aufgetreten. An allen Augen bestanden bereits zu Therapiebeginn flächenhafte Epitheldefekte mit beginnendem Parenchymeinbruch oder typische Formen einer Keratitis disciformis. Wie in Serie II kam es während der 10-tägigen Behandlungszeit zu keinem eindeutig unterschiedlichen Entzündungsablauf an Versuchs- und Vergleichsaugen. Erst nach Therapieende war der Krankheitsverlauf an den corticosteroid-behandelten Augen ungünstiger als an den Kontrollaugen.

Die Heilungsdauer bei den Versuchsaugen war gegenüber der der Vergleichsaugen durchschnittlich 10 Tage länger.

Die Anwendung von 0,5 % Neomycin in dieser Serie verhinderte das Auftreten von Sekundärinfektionen, hatte dagegen - wie zu erwarten war - keinen Einfluß auf die bei dieser Versuchsreihe noch am deutlichsten erkennbaren ungünstigeren Corticosteroidwirkungen (häufiger Hornhauteinschmelzung sowie Encephalitis, verlängerte Heilungsdauer).

Zusammenfassend läßt sich somit feststellen, daß unter Corticosteroideinfluß die experimentelle Keratitis herpetica in einem Teil der Fälle schneller (Versuchsreihe I), bei anderen dagegen deutlich verzögert und mit dichter Narbenbildung (Versuchsreihe II und III) abheilte und daß Hornhauteinschmelzungen (5 von 17 Augen) und Rezidive (4 von 17 Augen) häufiger als an den nur mit Salbengrundlage bzw. Antibiotikum behandelten Kontrollaugen auftraten. (2 mal Hornhauteinschmelzung, keine Rezidive).

2. Behandlungsergebnisse mit anabolen Stoffen allein bzw. in Kombination mit Corticosteroiden (Blindversuche)

Untersuchungen über die Wirkung eines anabolen Stoffes (Durabolin) auf die Keratitis herpetica und eines möglichen Einflusses des Anabolikums auf etwaige ungünstige Corticosteroideffekte bei derselben wurden in 6 Versuchsserien an insgesamt 55 Kaninchen im Blindversuch durchgeführt. Die Zusammensetzung der verwendeten Augensalben der Firma Organon (nur Salbengrundlage mit 0,5 % Neomycin, Zusatz von 6 α -Chlorprednisonazetat, Zusatz von 1 % Durabolin ?) war während der Versuche nicht bekannt. Es wurde jeweils ein Auge mit Salbe (verschlüsselte Chargennummer) fünfmal täglich 10 Tage lang behandelt; das andere Auge blieb zur Kontrolle unbehandelt.

Versuchsreihe IV (5 Tiere):

Vor Therapiebeginn - 63 Stunden nach der Virusinokulation - wiesen 6 Augen vereinzelte herpetische Effloreszenzen auf, die 4 restlichen zeigten bereits typische zarte Dendriticafiguren.

Die rechten Augen der Tiere wurden mit Charge Nr. 624-10 Res.P. 3706 behandelt, die linken Augen blieben zur Kontrolle ohne Therapie.

Während der Behandlungszeit schritt an 4 Versuchsaugen der herpetische Hornhautprozeß deutlich fort. 2 dieser Augen zeigten zu Behandlungsende ausgedehntere flächenhafte Epitheldefekte, bei den beiden anderen entwickelte sich eine Keratitis disciformis (s. Tabelle 5 und Abb. 8; Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 170). Von den Kontrollaugen ließen dagegen nur 2 ein Fortschreiten des Prozesses erkennen; in einem dieser Fälle trübte sich die Hornhaut zu mehr als 2/3 massiv ein. Bei den übrigen 3 Kontrollaugen zeigte der Anfangsbefund keine weitere Verschlechterung. Die Entzündungserscheinungen waren an den Versuchsaugen insgesamt etwas ausgeprägter als an den Kontrollaugen. Encephalitisfälle und Rezidive traten nicht auf.

Nach Behandlungsende zeigten die Versuchsaugen eine gute Heilungstendenz. 4 Hornhäute heilten zwischen dem 16. und 35. Tag nach der Infektion ohne

zurückbleibende Narben ab, während nur 2 der 5 Kontrollaugen einen ähnlich günstigen weiteren Verlauf erkennen ließen.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe IV sind in Tabelle 5 und Abbildung 7 zusammengestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Versuchsreihe IV

Tier	Keratitis zu Behdlg. beginn		Keratitis bei Behdlg. ende		Entzündungs- summen		Abheilung (Narben- bildung)		Encephali- tis		Rezidiv	
	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
71	I	II	III	V	33	40	26. Tg. (0)	63. Tg. (3)				
72	I	II	IV	III	32	29	35. Tg. (0)	35. Tg. (0)				
170	II	II	IV	II	31	19	16. Tg. (0)	16. Tg. (1)				
171	I	I	II	I	15	12	16. Tg. (1)	16. Tg. (1)				
172	I	I	III	II	22	12	26. Tg. (0)	16. Tg. (0)				
					Mittelwert							
					27	22						

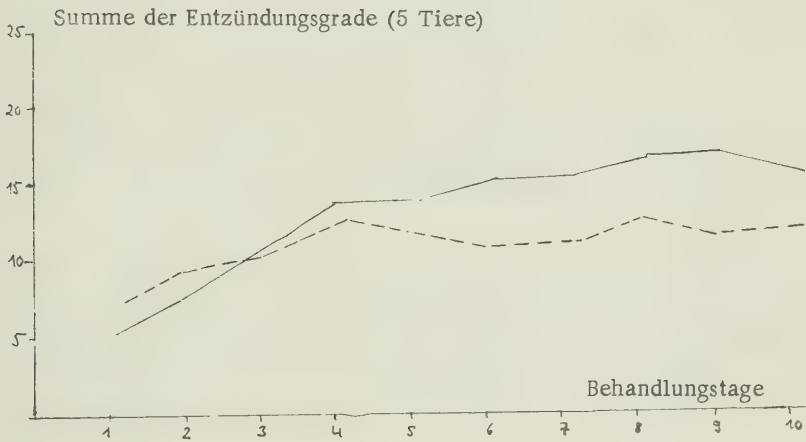
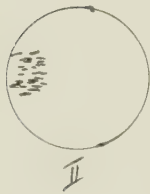


Abbildung 7:

Summe der Entzündungszahlen der behandelten und der Kontrollaugen an den einzelnen Behandlungstagen.

= Entzündungsgrad der behandelten Augen

= Entzündungsgrad der Kontrollaugen



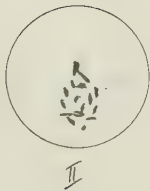
vor Behandlungsbeginn



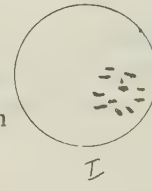
5. Behandlungstag



10. Behandlungstag



13. Tag nach Behandlungsbeginn



16. Tag nach Behandlungsbeginn

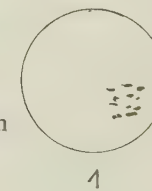


Abbildung 8: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 170

Keratitis disciformis am Versuchsauge mit
Abheilung 6 Tage nach Therapieende

Versuchsreihe V (5 Tiere):

Vor Therapiebeginn fanden sich an allen 10 Augen vereinzelt anfärbbare herpetische Effloreszenzen.

Die linken Augen wurden mit der Organon-Salbe Charge Nr. 624-12 Res. P. 3705 behandelt, die rechten dienten als Kontrollaugen.

Die in dieser Versuchsreihe auftretende Keratitis herpetica war bei allen Tieren nicht sehr ausgeprägt. 2 Versuchsaugen und ein Kontrollauge heilten während der Behandlungszeit ab (s. Abb. 10; Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 74). An den übrigen Augen bestanden bei Behandlungsende ähnliche Befunde wie zu Beginn der Therapie. Insgesamt war die Stärke der Entzündung an den behandelten Augen etwas ausgeprägter als an den Kontrollaugen.

Die Hornhaut aller behandelten Augen heilte zwischen dem 8. und 20. Tag nach der Infektion ohne Narben ab. An den Kontrollaugen war dies dreimal auch der Fall; zweimal blieb eine zarte zentrale Trübung zurück. Encephaliden oder Rezidive traten nicht auf.

Bei nur geringfügiger herpetischer Hornhautentzündung aller Tiere dieser Serie zeigte die Charge 624-12 keinen eindeutigen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung. Die Abheilungszeiten waren an den behandelten Augen allerdings insgesamt etwas kürzer als bei den unbehandelten Kontrollaugen.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe V sind in Tabelle 6 und Abbildung 9 zusammengestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der Versuchsreihe V

Tier Nr.	Keratitis zu Behdlg. beginn		Keratitis b. Behdl. ende		Entzündungs- summen		Abheilung (Narben- bildung)		Encepha- litis		Rezidiv	
	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
73	II	I	II	I	18	9,5	20. Tg. (0)	20. Tg. (1)				
74	I	II	0	I	16	17	10. Tg. (0)	16. Tg. (0)				
173	I	I	II	II	19	17	20. Tg. (0)	20. Tg. (1)				
174	I	I	I	I	18	14	16. Tg. (0)	20. Tg. (0)				
175	I	I	0	0	7	7	8. Tg. (0)	8. Tg. (0)				
					Mittelwert							
					16	13						

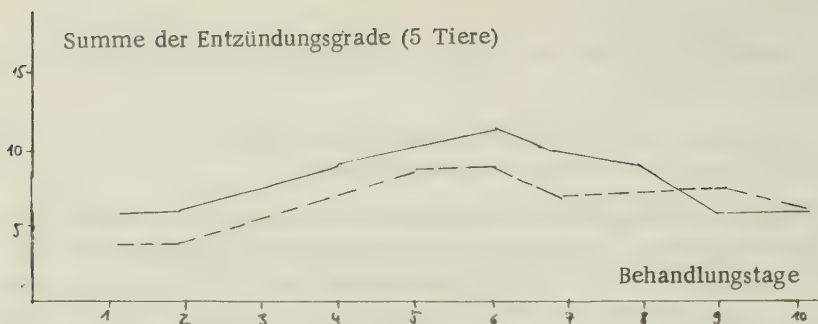


Abbildung 9: Summe der Entzündungszahlen der behandelten und der Kontrollaugen an den einzelnen Behandlungstagen.

= Entzündungsgrade der behandelten Augen

= Entzündungsgrade der Kontrollaugen

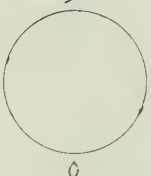
Versuchsaugen



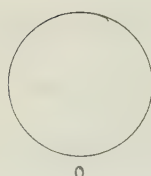
vor Behandlungsbeginn



5. Behandlungstag



10. Behandlungstag



16. Tag nach Behandlungsbeginn

Kontrollaugen

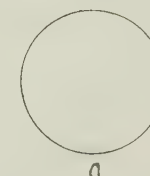
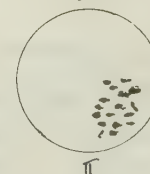
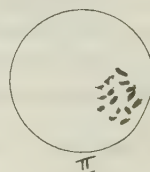


Abbildung 10: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 74

Versuchsreihe VI (10 Tiere):

Die Kaninchen dieser Serien wurden - je 5 Tiere in Serie VIa und b - mit zwei verschiedenen Virusstämmen beimpft. Die rechten Augen wurden mit der Organon-Salbe Charge Nr. 624-16 Res. P. 3649 behandelt, die linken Augen blieben unbehandelt.

Serie VIa: (5 Tiere)

Vor Behandlungsbeginn zeigten 3 Augen oberflächliche stippchenförmige Effloreszenzen, bei 3 Augen war bereits eine zarte Dendriticafigur ausgebildet und bei 4 Augen war der herpetische Prozeß bereits in das Hornhautparenchym eingebrochen. Die Hornhautbefunde verschlechterten sich vom 5. Behandlungstag an zunehmend bis zur eitrigen Hornhauteinschmelzung, wobei Versuchs- und Kontrollaugen in gleicher Weise betroffen waren. Alle Tiere wurden daher nach Absetzen der Therapie getötet. Die Ursache dieser ungewöhnlich schweren Krankheitsverläufe dürften in erster Linie der besonders starken Virulenz des verwandten Virusstammes zuzuschreiben sein; möglicherweise spielten aber auch Sekundärinfektionen noch eine Rolle. Ein Einfluß der Salbe mit der Chargennummer 624-16 auf diese deletären Krankheitsverläufe ließ sich nicht feststellen. Da die Resultate dieser Versuchsreihe aber sonst nicht sehr aussagefähig waren, wurde dieselbe Versuchsanordnung wiederholt.

Serie VI b: (5 Tiere)

Aufgrund der schweren Hornhautbefunde bei Serie VI a wurde die Cornea hier nur mit 2 x 2 Linien skarifiziert.

Die Keratitis herpetica war in Serie VIb gegenüber der vorherigen weit weniger stark ausgeprägt. 9 Augen zeigten zu Behandlungsbeginn nur vereinzelte stippchenförmige Effloreszenzen; an einem Auge wurde eine zarte Keratitis dendritica gefunden.

Von den behandelten Augen heilten 2 zwischen dem 8. und 10. Behandlungstag ab. (s. Abb. 12: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 116); bei 2 Augen trat die Heilung ohne Narben zwischen dem 12. und 16. Tag nach der Infektion ein. Ein Tier wies am 28. Tag eine zarte Trübung auf, die sich nicht mehr anfärben ließ. Von den Kontrollaugen kam nur ein Auge am 8. Tag zur Abheilung. 3 Kontrollaugen heilten zwischen dem 12. und 28. Tag ohne Narben ab. Bei einem Kontrollauge, an dem sich eine schwere Keratitis disciformis ausgebildet hatte, gelangte der Hornhautprozeß erst am 48. Tag mit einer zentral gelegenen plaquesartigen Narbe zur Abheilung.

Ein auffälliger Einfluß der Salbe mit der Chargennummer 624-16 auf die Keratitis herpetica war während der Behandlungszeit nicht festzustellen. Erst

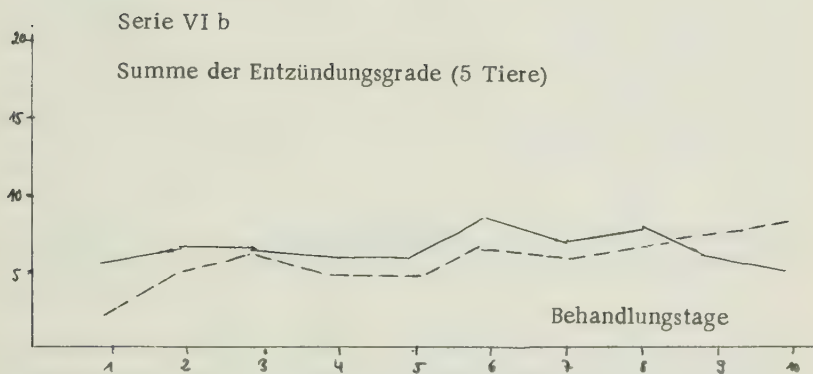
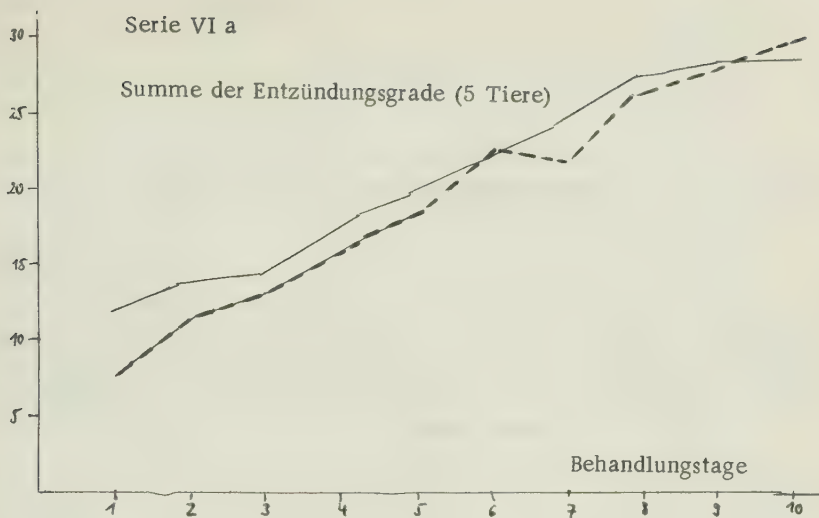


Abbildung 11: Summe der Entzündungszahlen der behandelten und der Kontrollaugen an den einzelnen Behandlungstagen.

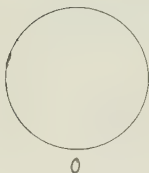
- = Entzündungsgrade der behandelten Augen
- - - = Entzündungsgrade der Kontrollaugen



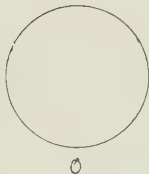
vor Behandlungsbeginn



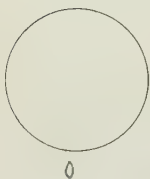
5. Behandlungstag



10. Behandlungstag



20. Tag nach Behandlungsbeginn



48. Tag nach Behandlungsbeginn

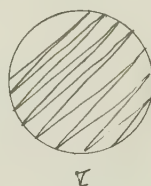
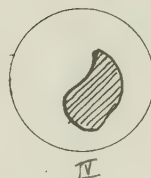


Abbildung 12: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 116

Schnelle Abheilung des Versuchsauges
Keratitis disciformis und dichte Narbenbildung
am Kontrollauge.

Versuchsreihe VII: (11 Tiere)

Die Versuche wurden mit 2 verschiedenen Virusstämmen durchgeführt; mit dem ersten wurden 5 Tiere (Serie VII a), mit dem zweiten 6 Kaninchen (Serie VIIb) beimpft.

Alle 11 Tiere wurden am linken Auge mit einer Salbe Charge Nr. 624-18 Res. P. 3858 behandelt, die rechten Augen blieben ohne Therapie (Kontrollaugen).

Serie VIIa: (5 Tiere)

Der verwendete Herpes-simplex-Stamm war sehr virulent, was sich schon an den Befunden vor Behandlungsbeginn zeigte. 3 Augen wiesen einzelne herpetische Effloreszenzen auf, ein Auge eine typische zarte Dendriticafigur, bei 5 Augen waren die Dendriticafiguren mit beginnendem Parenchymeinbruch ausgeprägter und bei einem Auge war bereits ein Keratitis desciformis vorhanden.

Bei Absetzen der 10-tägigen Therapie zeigten fast alle Augen (bis auf ein Versuchsauge und 2 Kontrollaugen) wesentlich schwerere Hornhautbefunde als zu Behandlungsbeginn. Bei 2 behandelten Augen kam es zur völligen Hornhauteinschmelzung (s. Abb. 14: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 172). Die entsprechenden Kontrollaugen wiesen eine Keratitis dendritica bzw. disciformis auf. Die Tiere wurden 2 Tage nach Behandlungsende wegen Encephalitis getötet. An 2 Versuchsaugen war die Cornea durch entzündliche Infiltration um mehr als 2/3 eingetrübt. Die Kontrollaugen dieser Tiere zeigten in einem Fall den gleichen, im anderen einen weniger schweren Befund. Die beiden Tiere wurden am 20. bzw. 35. Tag getötet, weil an den Versuchsaugen eine zunehmende Hornhauteinschmelzung eintrat. Lediglich ein Tier wies zu Therapieende beidseits nur zarte typische Dendriticafiguren ohne Parenchymbeteiligung auf. Das Versuchsauge heilte am 20. Tag nach der Infektion völlig klar ab, das Kontrollauge am 35. Tag unter zarter Narbenbildung.

Bei insgesamt sehr schlechten Augenbefunden verschlimmerten sich die Krankheitsbilder unter der Einwirkung der Charge Org 624-18 erheblich, darunter 2 Fälle von Encephalitis.

Bei dem überlebenden Tier, dessen Augen nur milde Keratitisformen aufwiesen, war die Abheilung am behandelten Auge in kürzerer Zeit zu beobachten und erfolgte im Gegensatz zum Kontrollauge ohne Narbenbildung.

Serie VII b: (6 Tiere)

Zu Behandlungsbeginn zeigten die Augen folgende Befunde:

9 Augen zeigten einzelne oberflächliche Effloreszenzen, bei 2 Augen hatten sich typische zartere Dendriticafiguren ausgebildet, ein Auge wies noch keine

mit Fluorescein anfärbbare Hornhautpartien auf.

Bei Behandlungsende waren die Hornhautbefunde an den behandelten Augen gegenüber den unbehandelten wesentlich gebessert. 4 Versuchsaugen waren zwischen dem 6. und 10. Behandlungstag mit klarer Cornea abgeheilt (s. Abb. 15; Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 304). Die Hornhaut eines weiteren behandelten Auges war 4 Tage nach Therapieende ohne Narbenbildung abgeheilt. Nur an einem behandelten Auge waren die oberflächlichen Herde in das Stroma eingebrochen. Das Auge wies eine typische Keratitis disciformis auf, die erst am 35. Tag nach der Infektion mit einer zarten, zentral gelegenen Narbe zur Abheilung kam.

Dagegen war an keinem der unbehandelten Kontrollaugen gegen Ende der 10-tägigen Therapie der Hornhautprozeß bereits abgeheilt. 2 Augen wiesen noch Epithelläsionen auf, bei den 4 restlichen bestand eine Parenchymbeteiligung. An einem Auge waren mehr als 2/3 der Hornhaut dicht getrübt; das Tier kam 2 Tage nach Behandlungsende durch eine Encephalitis ad exitum. Bei den übrigen 3 Augen heilte die Keratitis disciformis erst zwischen dem 20. und 35. Tag nach der Infektion unter mäßig dichter Narbenbildung ab.

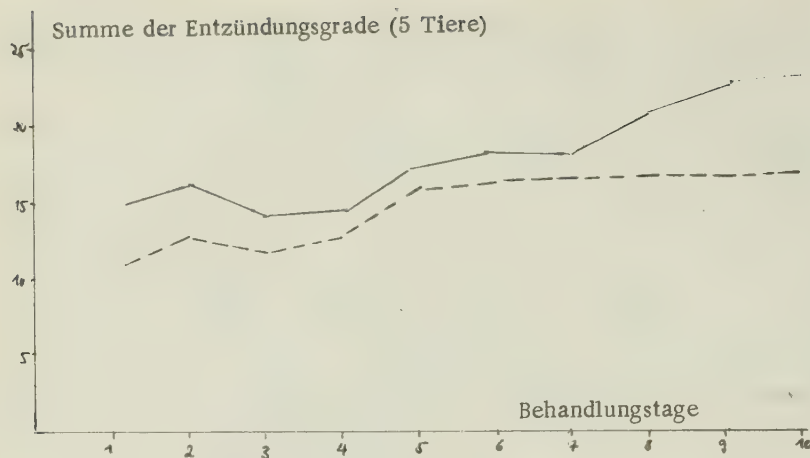
Die Salbe mit der Chargennummer 624-18 hatte in dieser Versuchsreihe also zweifellos einen günstigen Einfluß auf den Ablauf der Keratitis dendritica, während in der vorherigen bei schwereren Krankheitsverläufen ein solcher nicht zu erkennen war.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe VIIa und b sind in Tabelle 8 und Abbildung 13 zusammengestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse der Versuchsreihen VIIa und b

Tier Nr.	Keratitis zu Behdlg. beginn		Keratitis bei Behdlg. ende		Entzündungs- summen		Abheilung (Narben- bildung)		Encephali- tis		Rezidiv	
	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
170	III	III	V	IV	37	34						
171	IV	III	VI	IV	46	33			12. Tg.			
172	II	I	VI	II	39	21			12. Tg.			
174	I	I	II	II	16	15	20. Tg. (0)	35. Tg. (1)				
175	III	III	V	V	40	45						
301	0	I	I	III	8	25	14. Tg. (0)	20. Tg. (2)				
302	I	I	0	V	8	24	10. Tg. (0)			12. Tg.		
303	I	I	0	II	3	19	6. Tg. (0)	20. Tg. (0)				
304	I	I	0	IV	6	25	8. Tg. (0)	35. Tg. (2)				
305	II	I	IV	I	27	8	35. Tg. (2)	14. Tg. (1)				
306	II	I	0	IV	6	22	7. Tg. (0)	35. Tg. (3)				
					Mittelwert							
					23	25						

Serie VII a



Serie VII b

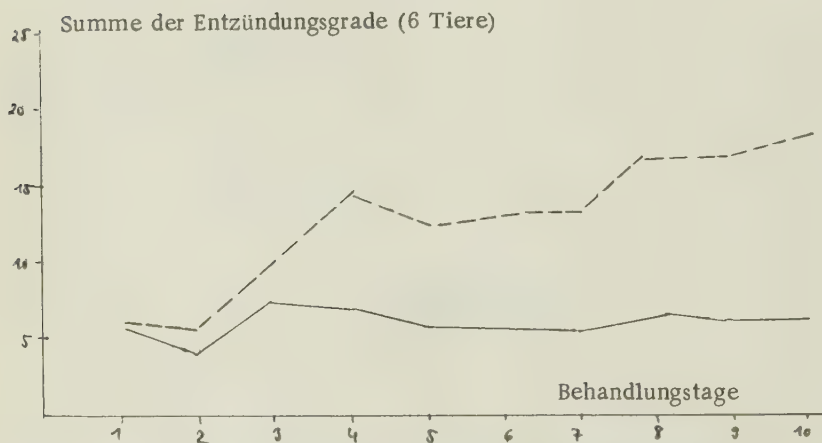


Abbildung 13: Summe der Entzündungszahlen der behandelten und der Kontrollaugen an den einzelnen Behandlungstagen.

= Entzündungsgrade der behandelten Augen

= Entzündungsgrade der Kontrollaugen

Versuchsauge



II

vor Behandlungsbeginn



IV

5. Behandlungstag



V-VI

10. Behandlungstag



VI

12. Tag nach Behandlung

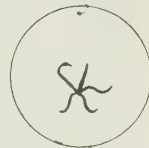
Kontrollauge



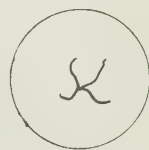
I



II



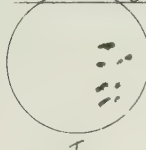
II



II

Abbildung 14: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 172 - Hornhauteinschmelzung am behandelten Auge

Versuchsauge



I

vor Behandlungsbeginn



I

5. Behandlungstag

Kontrollauge



I



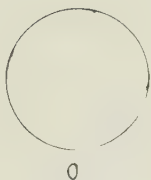
III

Versuchsauge

Kontrollauge



10. Behandlungstag



35. Tag nach Behandlungsbeginn



Abbildung 15: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 304

Schnellere Abheilung der Keratitis herpetica des
Versuchsauges

Versuchsreihe VIII: (12 Tiere)

Die linken Augen dieser 12 Kaninchen wurden ebenfalls mit einer Salbe unbekannter Zusammensetzung Charge Nr. 624-32 Res. P. 3816 Organon behandelt, die rechten Augen blieben zur Kontrolle ohne Therapie; es kamen an je 6 Tieren wiederum 2 verschiedene Herpes-simplex-Stämme zur Beimpfung (Serie VIIla und b).

Serie VIIla: (6 Tiere)

Vor Behandlungsbeginn wurden folgende Befunde erhoben:

Bei 6 Augen ließen sich zahlreiche oberflächliche Effloreszenzen anfärben, 6 Augen zeigten ausgedehntere Epitheldefekte mit beginnendem Parenchymeinbruch.

Bei 2 Versuchsaugen kam es zur Hornhauteinschmelzung sowie zur Entwicklung einer Encephalitis. Die Tiere wurden daher nach Absetzen der Therapie getötet. Ein weiteres Tier, an dessen behandeltem Auge die Cornea ebenso fast vollständig eingeschmolzen war, wurde 10 Tage nach Therapieende getötet, da bis dahin

keine Besserung des Befundes eingetreten und der Allgemeinzustand des Tieres sehr schlecht war (s. Abb. 17: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 179). 2 Augen zeigten das Bild einer ausgeprägten Keratitis disciformis, die am 28. Tag unter stärkerer Narbenbildung ausgeheilt war. Ein Auge, das zu Behandlungsende noch das Bild einer Keratitis superficialis punctata aufwies, war am 24. Tag mit klarer Hornhaut abgeheilt.

An den 6 Kontrollaugen war der Krankheitsverlauf wesentlich günstiger, wenn es auch hier zu einem weiteren Fortschreiten der herpetischen Keratitis kam. Ein Auge wies eine zarte Dendriticafigur auf, bei 3 Augen war die Keratitis dendritica mit beginnender Stromabeteiligung ausgeprägter, ein Auge zeigte eine Keratitis disciformis und bei einem Auge waren mehr als 2/3 der Hornhaut entzündlich infiltriert und dichter getrübt. Bei den 3 überlebenden Tieren heilten die herpetischen Prozesse an den Kontrollaugen zwischen dem 20. und 35. Tag ab; in 2 Fällen mit dichter Narbenbildung.

Serie VIII b: (6 Tiere)

Vor Behandlungsbeginn zeigten die 12 Augen folgende Befunde:

6 Augen wiesen vereinzelte oberflächliche Effloreszenzen auf, 5 Augen zeigten zarte typische Dendriticafiguren und ein Auge bereits eine flächenhaft ausgedehnte Keratitis dendritica.

Bei einer insgesamt sehr mild verlaufenden Keratitis herpetica war an 5 behandelten sowie an 5 Kontrollaugen der Hornhautprozeß zwischen dem 7. und 10. Behandlungstag bei klarer Cornea völlig abgeheilt (s. Abb. 18: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 308). Ein Versuchsauge, bei dem zu Behandlungsende noch eine zarte Keratitis dendritica bestand, kam am 20. Tag nach der Infektion mit einer zarten Narbe zur Abheilung. Ein Kontrollauge mit einer flächenhaft ausgedehnten Keratitis dendritica heilte am 28. Tag ebenfalls mit zarter Narbenbildung ab.

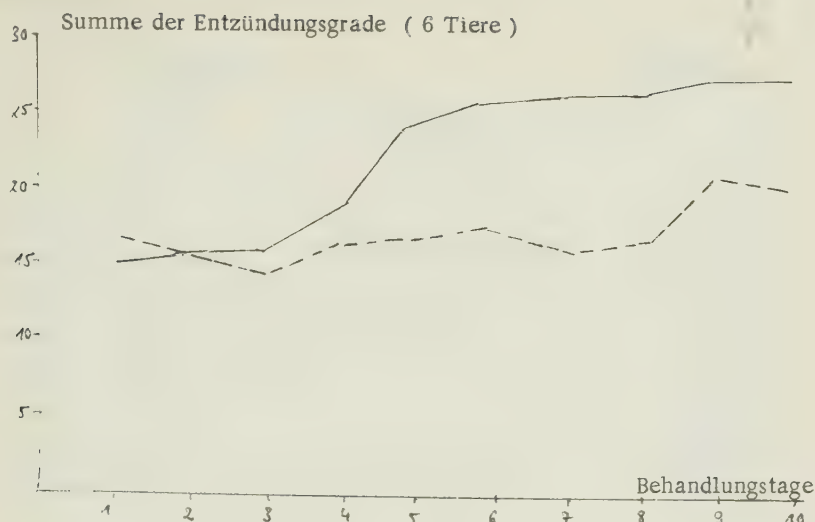
Im Gegensatz zu Serie VIIIA, wo bei schweren Krankheitsbildern einer Keratitis herpetica eine ungünstige Wirkung der Salbe mit unbekannter Zusammensetzung zu beobachten war, zeigte dieselbe Charge in Serie VIIIB bei nur leichten Hornhautprozessen keinen deutlichen Einfluß auf den Heilungsprozeß.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe VIIIA und b sind in Tabelle 9 und Abbildung 16 zusammengestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse der Versuchsreihe VIIIa und b

Tier Nr.	Keratitis zu Behdlg- beginn		Keratitis bei Behdlg- ende		Entzündungs- summen		Abheilung (Narben- bildung)		Encephali- tis		Rezidiv	
	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
176	II	II	VI	III	39	22			11.Tag			
177	II	II	VI	III	43	32			11.Tag			
178	II	III	II	V	20	25	24.Tag (0)	35.Tag (4)				
179	III	III	VI	III	50	34						
180	III	III	IV	II	39	24	28.Tag (2)	20.Tag (0)				
181	II	III	IV	IV	33	36	28.Tag (2)	28.Tag (3)				
307	II	I	0	0	12	8	10.Tag (0)	10.Tag (0)				
308	III	I	0	0	15	10	8.Tag (0)	9.Tag (0)				
309	I	I	0	0	10	8	9.Tag (0)	7.Tag (0)				
310	II	II	0	III	6	23	9.Tag (0)	28.Tag (1)				
311	I	I	II	0	17	8	20.Tag (1)	8.Tag (0)				
312	II	II	0	0	10	12	10.Tag (0)	10.Tag (0)				
					Mittelwert							
					25	20						

Serie VIII a



Serie VIII b

Summe der Entzündungsgrade (6 Tiere)

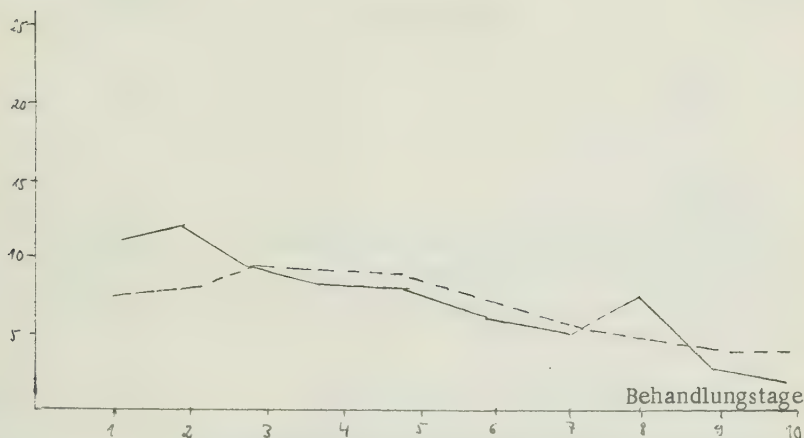


Abbildung 16: Summe der Entzündungszahlen der behandelten und der Kontrollaugen an den einzelnen Behandlungstagen.

———— = Entzündungsgrade der behandelten Augen
 - - - - - = Entzündungsgrade der Kontrollaugen

Versuchsauge

Kontrollauge



III

vor Behandlungsbeginn



V

5. Behandlungstag



V-VI

10. Behandlungstag



V-VI

20. Tag nach Behandlungs-
beginn



III



III



III



I

Abbildung 17: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 179

Hornhauteinschmelzung am Versuchsauge

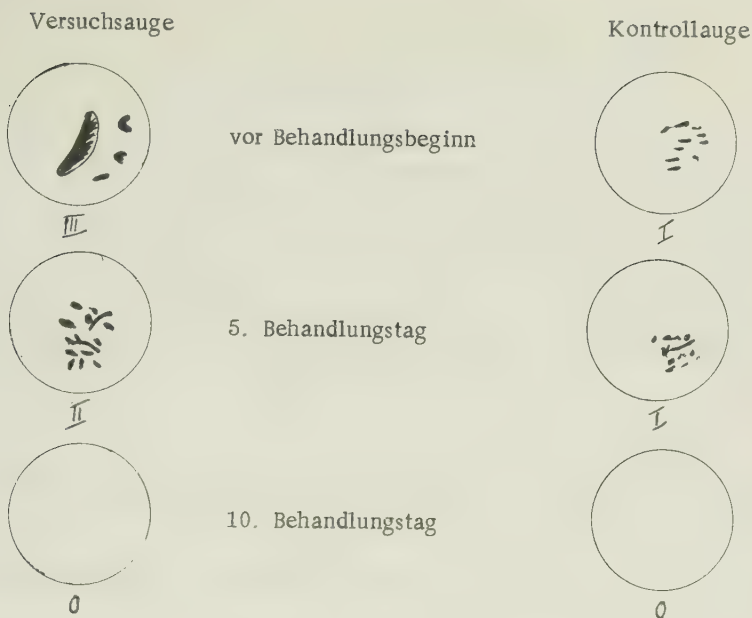


Abbildung 18: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 308
Schnelle Abheilung beider Augen

Versuchsreihe IX: (12 Tiere)

Die linken Augen der 12 Tiere wurden mit der Salbe Chargennummer 624-34 Res. P. 3815 Organon (unbekannte Zusammensetzung) behandelt, die rechten Augen blieben unbehandelt. Auch hier kamen 2 verschiedene Herpesstämme (6 Tiere Serie IXa, 6 Tiere Serie IXb) zur Verimpfung.

Serie IXa: (6 Tiere)

63 Stunden nach der Beimpfung zeigten die 12 Augen vor Therapiebeginn folgende Befunde:

Bei 2 Augen ließen sich typische zarte Dendriticabäumchen anfärben, 10 Augen wiesen ausgeprägte Dendriticafiguren mit beginnendem Parenchymeinbruch auf.

Zu Behandlungsende zeigten ein Versuchsauge und 3 Kontrollaugen noch ähnliche Befunde wie zu Beginn der Therapie. An den übrigen Augen hatte sich der Horn-

hautprozeß zum Teil erheblich verschlechtert. Bei einem Versuchsauge kam es bald zur eitrigen Hornhauteinschmelzung. Als sich am 7. Behandlungstag eine Encephalitis entwickelte, wurde das Tier getötet. Bei 4 weiteren Versuchsaugen war die Hornhaut zu mehr als 2/3 entzündlich infiltriert und dichter eingetrübt, während die Kontrollaugen derselben Tiere in einem Fall eine beginnende und in den übrigen 3 Fällen eine ausgeprägte Keratitis disciformis aufwiesen (s. Abb. 20: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 186). Diese Tiere wurden 14 Tage nach Therapieende getötet, da an den Versuchsaugen noch keine Besserung eingetreten war, und die Tiere sich zudem in sehr schlechtem Allgemeinzustand befanden. Der Zustand der Kontrollaugen war bis zu diesem Zeitpunkt wesentlich gebessert, es bestanden hier nur noch oberflächliche anfärbbare Hornhaut-Effloreszenzen. Beide Augen des überlebenden Tieres, deren Cornea zu Behandlungsende noch zarte Dendriticafiguren erkennen ließ, waren am 21. Tag nach der Infektion ohne Narbenbildung abgeheilt.

Der Seitenvergleich zeigt, daß sich hier bei 5 Tieren an den Versuchsaugen wesentlich schwerere Hornhautbefunde entwickelten als an den unbehandelten Kontrollaugen.

Die Charge 624-34 hatte also einen deutlich ungünstigen Einfluß auf den Verlauf der Keratitis herpetica.

Serie IX b: (6 Tiere)

Zu Behandlungsbeginn - 63 Stunden post infectionem - zeigten die Augen folgende Befunde:

Bei 4 Augen waren einzelne herpetische Effloreszenzen nachweisbar, 5 Augen wiesen zarte Dendriticafiguren auf und bei 3 Augen waren bereits ausgedehnte flächenhafte Epitheldefekte festzustellen.

Nach 10 Behandlungstagen (Ende der Therapie) waren an 3 Versuchsaugen noch einzelne stippchenförmige Effloreszenzen anfärbbar; eines der Tiere wurde zu Behandlungsende wegen Encephalitis getötet (s.u.), ein Auge wies flächenhafte Epitheldefekte auf, ein weiteres eine Keratitis disciformis und am 6. Auge waren mehr als 2/3 der Hornhaut entzündlich infiltriert und dicht eingetrübt.

Da sich beim letztgenannten schweren Krankheitszustand auch nach Behandlungsende keine Besserung einstellte, wurde das Tier bei schlechtem Allgemeinzustand nach 14 Tagen getötet. 4 Versuchsaugen heilten zwischen dem 14. und 24. Tag nach der Infektion ab, 2 davon mit klarer Hornhaut, die beiden anderen mit zarter bzw. dichter zentraler Narbenbildung.

Von den Kontrollaugen heilten 3 zwischen dem 8. und 10. Behandlungstag mit klarer Hornhaut ab. Ein Auge, das zu Behandlungsende noch eine zarte Dendriticafigur aufwies, kam 8 Tage nach Absetzen der Therapie zur Ausheilung. An

einem Kontrollauge war am 10. Tag die Cornea völlig eingeschmolzen; das Tier bekam encephalitische Krämpfe und wurde am selben Tag getötet.

Das sechste Tier dieser Serie wurde nach 14 Tagen getötet, nachdem zu Behandlungsende am unbehandelten Kontrollauge die Cornea zu über 2/3 eingeschmolzen war, und der Zustand sich innerhalb der beiden folgenden Wochen nicht besserte.

Bei einem Seitenvergleich zwischen behandelten und unbehandelten Augen zeigten in dieser Serie 2 behandelte Augen einen günstigeren Krankheitsverlauf als die entsprechenden Kontrollaugen; in einem Fall war kein eindeutiger Seitenunterschied festzustellen und in den restlichen 3 Fällen verlief die Keratitis herpetica an den behandelten Augen schwerer als an den Kontrollaugen (s. Abb. 21; Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 318). Die durchschnittliche Heilungsdauer der behandelten Augen war gegenüber den Kontrollaugen um 6 Tage verlängert.

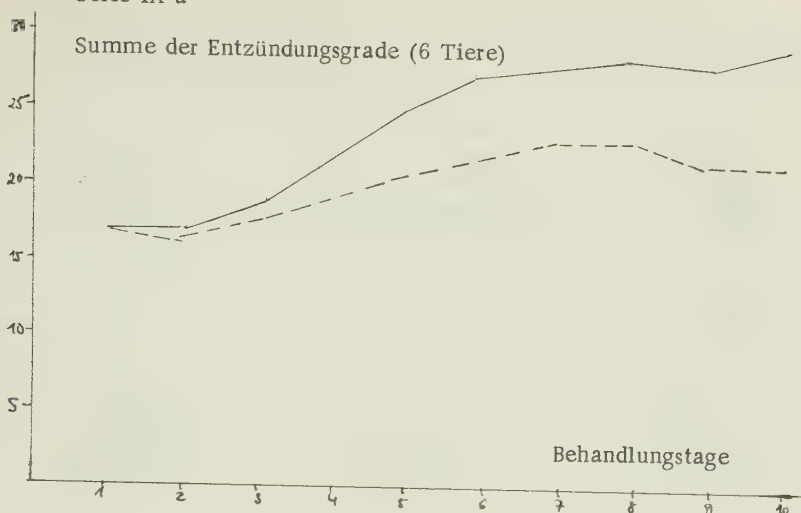
Trotz zum Teil weniger schwerer Krankheitsverläufe in Serie IXb, war auch hier wohl eine gewisse ungünstige Wirkung der Salbe mit der Chargennummer 624-34 zu beobachten.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe IXa und b sind in Tabelle 10 und Abbildung 19 zusammengestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse der Versuchsreihen IXa und b

Tier Nr.	Keratitis zu Behdlg.		Keratitis bei Behdlg.		Entzündungs- summen		Abheilung (Narben- bildung)		Encephali- tis		Rezidiv	
	beginn		ende									
	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
182	III	III	V	IV	47	40						
183	III	III	V	IV	44	40						
184	III	III	V	IV	41	38						
185	II	II	II	II	22	20	21. Tag (0)	18. Tag (0)				
186	III	III	V	III	37	27						
187	III	III	VI	III	49	33			7. Tag			
313	II	I	I	VI	8	34			10. Tag			
314	II	III	IV	II	35	27	21. Tag (3)	21. Tag (0)				
315	III	III	I	V	22	43	14. Tag (0)					
316	II	I	I	0	14	9	14. Tag (0)	8. Tag (0)				
317	II	II	V	0	37	14		10. Tag (0)				
318	I	I	III	0	22	8	18. Tag (2)	8. Tag (0)				
Mittelwert					31	28						

Serie IX a



Serie IX b

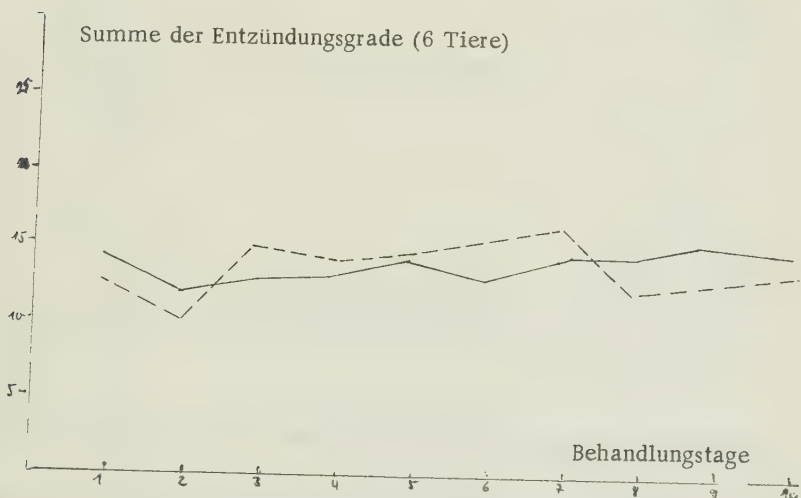


Abbildung 19: Summe der Entzündungszahlen der behandelten und der Kontrollaugen an den einzelnen Behandlungstagen.

- = Entzündungsgrade der behandelten Augen
 - - - = Entzündungsgrade der Kontrollaugen

Versuchsauge

Kontrollauge



III

vor Behandlungsbeginn



IV

5. Behandlungstag



V

10. Behandlungstag



V

24. Tag nach Behandlungsbeginn



III



III



III



I

Abbildung 20: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 186

Hornhauteinschmelzung am behandelten Auge
günstigerer Heilverlauf am Kontrollauge

Versuchsauge

Kontrollauge



I

vor Behandlungsbeginn



I



II

5. Behandlungstag



II



III

10. Behandlungstag



0



2

18. Tag nach Behandlungsbeginn



0

Abbildung 21: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 318

Ausgeprägte Keratitis dendritica mit Abheilung unter
zarter Narbenbildung am Versuchsauge
Schnellere Abheilung am unbehandelten Kontrollauge

Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse von Versuchsreihe IV - IX
(Blindversuche mit Corticosteroid und anabolem Wirkstoff)

Die Zusammensetzung der in den letzten 6 Versuchsserien angewendeten Salben (verschlüsselte Chargennummern) wurden von der Firma ORGANON erst nach Abschluß und Auswertung der Untersuchungen bekanntgegeben. Sie ist der folgenden Tabelle 11 zu entnehmen, in der auch die wesentlichen Versuchsergebnisse der einzelnen Serien noch einmal zusammengestellt sind.

Tabelle 11: Zusammensetzung der in Blindversuchen verwendeten Augensalben und Zusammenstellung der Resultate von Versuchsserie IV-IX

Serie Chargen Nr. Zusammen- setzung	Zahl der Tiere	Mittelwerte d. Entzünd. Summen		Abheilung in Tagen		zarte Narben		dicke Narben		Enceph- litis		Rezidiv	
		V	K	V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
IV													
Charge 624-10													
Res. P. 3706	5	27	22	24	29	1	2	0	1				
C+D+N+Z													
V													
Charge 624-12													
Res. P. 3705	5	16	13	15	17	0	2	0	0				
D + N													
VI													
Charge 624 -16	10	27	25	15	22	1	0	0	1				
Res. P. 3649													
C+D+N													
VII													
Charge 624-18													
Res. P. 3858	11	23	25	16	28	1	4	0	1	2	1		
C+N													
VIII													
Charge 624-32													
Res. P. 3816	12	25	20	19	20	3	1	0	2	2			
D+N													
IX													
Charge 624-34													
Res. P. 3815	12	31	28	19	16	1	0	1	0	1	1		
C+D+N													

Abkürzung der Wirkstoffe: C = 0, 1% 6 α -Chlorprednisonazet

D= 1, 0% Durabolin; N = 0, 5 % Neomycin

Z= weitere Zusätze zur Haltbarmachung

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich, kamen also in Serie VII (11 Tiere) am Versuchsauge das Corticosteroid 6 α -Chlorprednisonazetat (0,1%ig), in den Serien V (5 Tiere) und VIII (12 Tiere) das Anabolikum Durabolin (1%ig) und in den Versuchsreihen VI (10 Tiere) und IX (12 Tiere) Corticosteroid und Anabolikum kombiniert zur Anwendung. Bei den restlichen 5 Kaninchen von Versuchsserie IV waren schließlich der Kombination von Corticosteroid und Anabolikum noch Zusätze zur Stabilisierung des letzteren hinzugefügt worden.

Bei den mit Corticosteroid behandelten Augen von Serie VII konnten recht ähnliche Beobachtungen wie in den früher besprochenen Versuchsreihen I - III gemacht werden; die Cortisonanwendung führte bei einem Teil der Tiere mit schon zu Beginn schwerer Keratitis herpetica (Serie VIIa) zu einer erheblichen Verschlechterung des Hornhautbefundes (4 von 5 Augen Hornhauteinschmelzung!), bei leichteren Erkrankungen nur der oberflächlichen Hornhautschichten (Serie VIIb) hatte sie dagegen einen eher günstigen Einfluß auf den weiteren Krankheitsverlauf. In den Mittelwerten in Tabelle 11 kommen diese Verhältnisse deshalb nicht so recht zum Ausdruck, weil sich in dieser summarischen Zusammenstellung ungünstige und günstige Effekte der Einzelfälle zahlenmäßig aufheben. Auch die Häufigkeit von tödlicher Encephalitis war in dieser Versuchsreihe mit 2 von 11 Tieren am größten.

Eine eindeutige Wirkung von 1% Durabolin auf Verlauf und Abheilung der Keratitis dendritica war weder in der Versuchsserie V (5 Tiere) noch in der Untersuchungsreihe VIII (12 Tiere) zu beobachten. In Serie VIII a war der Krankheitsverlauf an den mit dem anabolen Wirkstoff behandelten Augen sogar wesentlich schwerer (bei 3 von 6 Augen Hornhauteinschmelzung) als an den unbehandelten Kontrollaugen. Die Abheilungsdauer war hingegen besonders bei Serie V etwas kürzer.

Eine überzeugende Wirkung des anabolen Stoffes war aber unter Berücksichtigung der Ergebnisse aller durchgeführten Versuche (17 Tiere) sicher nicht festzustellen.

Die kombinierte Anwendung von Corticosteroid+Anabolikum (10 Tiere der Versuchsreihe VI und 12 weitere von Serie IX) führte ebenfalls zu nicht ganz übereinstimmenden und eindeutigen Behandlungsergebnissen. In der Versuchsreihe VIa mit ihren wegen der Virulenz des verwendeten Herpesstammes besonders schweren Krankheitsverläufen hatte diese Therapie keinen erkennbaren Einfluß. Verlauf und Endausgang waren an behandelten und Kontrollaugen gleich deletär. Bei den leichteren Krankheitsbildern in Versuchsserie VIb fand sich während der Behandlungsdauer gleichfalls kein deutlicher Unterschied zwischen rechten und linken Augen; jedoch waren die Abheilungszeiten an den behandelten teilweise kürzer. Eine ähnliche Beobachtung konnte in früheren Versuchen (Serie I) bereits bei ausschließlicher Corticosteroidanwendung (Ficortilsalbe) gemacht werden, kann also wohl nicht ohne weiteres dem Zusatz des anabolen Wirkstoffes zugeschrieben werden. In Versuchsserie IX schließlich war der Verlauf der Keratitis

herpetica an den behandelten Augen wesentlich schwerer (in Serie IXa gehäufte Hornhauteinschmelzungen, in Serie IXb um durchschnittlich 6 Tage längere Abheilungsdauer als an den Kontrollaugen). Diese Befunde sprechen dafür, daß die bei der experimentellen Keratitis herpetica häufiger zu beobachtende nachteilige Corticosteroidwirkung durch gleichzeitige Applikation von 1 % Durabolin nicht aufzuheben ist. Durch Zusätze zur Stabilisierung des anabolen Wirkstoffes (Versuchsreihe IV, 5 Tiere) ließ sich dessen Wirksamkeit offenbar nicht eindeutig erhöhen, denn auch in dieser allerdings nur kleinen Serie verlief die herpetische Keratitis unter der Behandlung meist schwerer, die Abheilungszeit war allerdings beim Vergleich mit den unbehandelten Kontrollaugen um durchschnittlich 5 Tage kürzer (auch in anderen Versuchen beobachteter günstiger Corticosteroideffekt ?).

IV. ABSCHLIESSENDE BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES EINSCHLÄGIGEN SCHRIFTTUMS

1. Experimentelle Keratitis herpetica und Corticosteroide

In der Literatur liegen viele Erfahrungsberichte vor über die lokale Wirkung von Corticosteroiden bei der Keratitis herpetica. Dabei wird vor allem über die Schäden berichtet, die durch eine Cortisonbehandlung beobachtet wurden.

Der gewünschten symptomatischen Entzündungshemmung der Corticosteroide stehen häufig schwere Komplikationen gegenüber, die sich in einer Zunahme von herpetischen Augenerkrankungen, gehäuftem Auftreten von Rezidiven und schweren Keratitisformen mit Hornhauteinschmelzungen und Perforationen der Cornea äußern (BÖKE, BONAMOUR, KÜCHLE u. a.).

In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen wurde die Wirkung von Cortison bei herpetischen Hornhautprozessen geprüft; (KIMURA, DIAZ-BONNET, OKUMOTO und HOGAN; KIMURA und OKUMOTO; KAUFMAN und MALONEY; MC COY und LEOPOLD; JAWETZ, OKUMOTO und SONNE).

Bei allen genannten Autoren war die Versuchsanordnung anders als bei den eigenen Versuchen; als Infektionsmaterial dienten den Autoren Herpes-simplex-Stämme von bekannter Virulenz und die Cortisonpräparate wurden meist als subconjunctivale Injektionen verabreicht. Nur MC COY und LEOPOLD verwendeten Cortison in Form von Augentropfen.

Da aus den Arbeiten zum Teil nicht hervorgeht, über welchen Zeitraum sich die jeweilige Behandlung erstreckte, welche durchschnittlichen Abheilungszeiten bei den Versuchsaugen beobachtet wurden, und ob nach Therapieende Nachuntersuchungen durchgeführt wurden, sind Vergleiche mit den Ergebnissen der eigenen Versuche nur beschränkt möglich.

KIMURA und OKUMOTO veröffentlichten 1957 einen Bericht über schwere Cortisonschäden bei der Behandlung der experimentellen Keratitis herpetica mit Corticosteroiden.

Bei 16 von 19 mit Cortison behandelten Kaninchenaugen traten zwischen dem 11. und 24. Tag nach der Infektion Hornhauteinschmelzungen mit tödlicher Encephalitis auf. Bei einem der 3 überlebenden Tiere wurde eine Hornhautperforation beobachtet, bei den restlichen 2 Tieren heilte die Keratitis unter dichter Narbenbildung ab.

Bei den 19 Kontrolltieren traten keine Fälle von Encephalitis auf, die Heilung erfolgte innerhalb von 14 Tagen mit Narben, die nur mit Hilfe der Spaltlampe

zu erkennen waren.

Bei weiteren von KIMURA, DIAZ-BONNET, OKUMOTO und HOGAN 1961 veröffentlichten Versuchen wurden 30 Kaninchen an beiden Augen mit einem Herpes-simplex-Stamm bekannter Virulenz beimpft. 12 Tieren wurden bereits 2 Tage vor der Infektion 5 mg Prednisolonazetat beidseits subconjunctival injiziert. Die Corticosteroidgaben wurden jeden 2. Tag für die Dauer des Experiments verabreicht. 12 Tiere wurden mit Corticosteroidlösungsmittel behandelt, 6 weiteren Kaninchen wurde NaCl-Lösung injiziert. Vom 4. bis zum 19. Tag nach der Inoculation wurden Tiere von jeder Gruppe getötet und die Augen pathohistologisch und histochemisch untersucht. Die täglich durchgeführten klinischen Untersuchungen ergaben an den mit Prednisolon behandelten Augen schwerere Befunde und eine längere Heilungsdauer als an den Vergleichsaugen.

Während die Kontrollaugen am 14. Tag nach der Infektion mit zarten Narben abgeheilt waren, bestand bei den Versuchsaugen noch eine ausgeprägte Keratitis disciformis, bei 5 von 6 untersuchten Augen war eine Uveitis hinzugekommen. Bei der letzten Untersuchung am 19. Tag war die schwere Keratitis herpetica an einigen Augen unter dichter Narbenbildung zur Abheilung gekommen. Pathohistologisch ließen sich, abgesehen von den üblichen Entzündungsbildern, Einschlußkörperchen und virusbedingte Riesenzellen nachweisen; an den Kontrollaugen bis zum 12. Tag, bei den Versuchsaugen bis zum 19. Tag. Eine Vermehrung der Viren fand bei allen Tieren nur bis zum 12. Tag statt.

Damit würde die Anschauung von JAWETZ bestätigt, nach welcher Corticosteroide weder die Virusproduktion erhöhen noch die lokale Antikörperbildung hemmen, sondern vielmehr frühe reparative Vorgänge beeinträchtigen.

JAWETZ, OKUMOTO und SONNE arbeiteten ebenfalls mit einem Virusstamm bekannter Virulenz. Sie führten 6 Versuchsreihen mit je 4 Tieren durch, von denen 2 mit Corticosteroiden behandelt wurden, 2 dienten zur Kontrolle.

Als Corticosteroid wurden in der ersten Versuchsreihe Prednisolonazetat in einer Konzentration von 25 mg/ml verwendet, in allen übrigen Serien Hydrocortisonazetat in gleicher Konzentration. Bereits einen Tag vor der Beimpfung wurden 5 mg Corticosteroid subconjunctival injiziert, danach noch 5 Tage lang einmal täglich 5 mg (3 Serien) bzw. 10 mg (3 Serien) pro Auge. Die Befunde an den Versuchsaugen waren bis zum 6. Tag mit denen der Kontrollaugen fast identisch; es kam zu multiplen oberflächlichen Epitheldefekten. Nach Absetzen der Therapie war der weitere Verlauf sehr unterschiedlich. Während die Keratitis dendritica an den Vergleichsaugen nach etwa 15 Tagen abgeheilt war, waren die Corneae der behandelten Augen stark getrübt und wiesen ausgedehnte Epitheldefekte mit starker Beteiligung des Stromas auf; es wurden Hornhauteinschmelzungen und Perforationen beobachtet.

Bis zum 4. und 5. Tag bestand bei allen Tieren ein hoher Virus-Titer, der langsam abnahm; am 10. Tag waren bei allen Versuchs- und Vergleichsaugen keine Viren mehr nachweisbar.

KAUFMAN und MALONEY machten hingegen bei ihren Versuchen die Beobachtung, daß bei allen mit Corticosteroid behandelten Tieren noch nach dem 15. Tag Viren in Corneaepithel vorhanden waren (bei den Vergleichsaugen nicht mehr).

Die Behandlung bei den Versuchen von KAUFMAN und MALONEY begann 5 Tage nach der Beimpfung mit einem bekannten Virusstamm. Sie injizierten 0,5 % Hydrocortison 3 - 5 mal täglich, bzw. 0,5 ccm Methylprednisolon am 5. Tag nach der Virusinoculation und noch einmal 0,25 ccm am 10. Tag. Bei den Kontrollaugen wurde 0,9 % NaCl appliziert.

Bei allen Tieren entwickelte sich zunächst eine Keratitis dendritica, die bei den Kontrollaugen mit klarer Hornhaut abheilte. Bei den behandelten Augen breitete sich der Hornhautprozeß zum Teil weiter aus; es wurden 2 Fälle von Encephalitis beobachtet.

MC COY und LEOPOLD führten an 34 Augen Corneaabrasionen durch, beimpften mit einem Herpesstamm bekannter Virulenz und begannen 36 Stunden später mit der Corticosteroidtherapie. Nach 3 Tagen ließen sich ausgeprägte Dendriticafiguren anfärben. Die Behandlung dauerte so lange, bis alle Augen frei von Epithelläsionen waren. 4 Kaninchen wurden mit Kenacort-Augentropfen behandelt. Die Heilung trat zwischen dem 12. und 17. Tag ein, bei weiteren 4 Tieren (Medsol-Augentropfen) zwischen dem 14. und 24. Tag und bei den restlichen 4 Tieren (Decadron-Augentropfen) zwischen dem 17. und 25. Tag.

Bei 5 Kontrolltieren war die Keratitis herpetica zwischen dem 10. und 13. Tag abgeheilt. Die Heilungsdauer war also bei den Versuchsaugen in allen 3 Serien im Vergleich zu den Kontrollaugen verlängert.

KIMURA, DIAZ-BONNET, OKUMOTO und HOGAN; KIMURA und OKUMOTO; JAWETZ, OKUMOTO und SONNE; KAUFMAN und MALONEY; MC COY und LEOPOLD kamen bei ihren Versuchen zu dem Ergebnis, daß die experimentelle Keratitis herpetica unter Corticosteroideinwirkung einen längeren und schwereren Verlauf nahm.

In den eigenen Versuchen fand sich je nach Schweregrad der herpetischen Erkrankung ein unterschiedlicher Corticosteroideinfluß:

Bei leichteren Erkrankungen nur der oberflächlichen Hornhautschichten (Serie I und VIIb) hatte die Corticosteroidanwendung einen zunächst günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Der Herpes epithelialis der behandelten Augen heilte schnell und ohne Narbenbildung ab (durchschnittliche Abheilungszeit: Serie I - Versuchsaugen 8 Tage, Kontrollaugen 12 Tage; Serie VIIb - Versuchsaugen 13 Tage,

Kontrollaugen 25 Tage). Nach Absetzen der Therapie kam es jedoch in einem Teil der Fälle zu Rezidiven (3 von 12 Tieren). BÖKE, BONAMOUR, KÜCHLE u. a. weisen in ihren Abhandlungen über Cortisonanwendung bei herpetischer Keratitis ebenfalls auf die große Rezidivneigung nach Absetzen einer Corticosteroidtherapie hin. Bei den Autoren, deren Versuchsergebnisse oben aufgeführt wurden, wird nicht über Rezidive berichtet. Aus den Arbeiten geht allerdings nicht hervor, ob die Tiere noch über einen längeren Zeitraum nachuntersucht wurden. Bei den Tieren mit schon zu Beginn der Therapie schwerer Keratitis herpetica (Ulcerata und Parenchymbeteiligung), hatte die Corticosteroidanwendung einen ungünstigen Einfluß auf den weiteren Krankheitsverlauf (Serie II, III und VIIa). Es kam gehäuft zu Hornhauteinschmelzungen (8 von 10 Augen) und tödlicher Encephalitis (6 von 16 Tieren). In anderen Fällen heilte die Keratitis verzögert und teils unter dichter Narbenbildung ab (durchschnittliche Heilungszeit: Serie II - Versuchsaugen 21 Tage, Kontrollaugen 16 Tage; Serie III - Versuchsaugen 31 Tage, Kontrollaugen 21 Tage; bei Serie VII ließ sich keine verwertbare Abheilungszeit ermitteln).

In den eigenen Tierversuchen traten unter Corticosteroidanwendung bei ausgedehnter Keratitis herpetica also die gleichen ungünstigen Verläufe auf, die von den oben genannten Autoren geschildert wurden; Fortschreiten des herpetischen Prozesses bis zur Hornhauteinschmelzung, tödliche Encephalitis, verzögerte Abheilung mit zum Teil dichter Narbenbildung.

2. Experimentelle Keratitis herpetica und das Anabolikum Durabolin allein bzw. in Kombination mit Corticosteroiden

Über die Anwendung von anabolen Steroiden bei Hornhautprozessen gibt es bisher nur wenige Beobachtungen.

Hier sind in erster Linie die Veröffentlichungen von DARDENNE sowie HIWATARIE über die Behandlung experimenteller Hornhautdefekte mit anabolen Substanzen zu nennen.

DARDENNE ging bei seinen Experimenten von der Überlegung aus, daß sich vielleicht durch Zufuhr von Stoffwechselaktivatoren (Phosphate) die Energiesynthese geschädigter Hornhautzellen verbessern ließe und daß die Eiweißsynthese durch proteinanabole Hormone gefördert werden könne.

Er setzte bei 12 Kaninchen mit einem Spezialtrepán auf beiden Augen ausgedehnte Hornhautläsionen. Ein Auge jedes Tieres behandelte er anschließend mit Chlorprednisolonsalbe, das andere mit Chlorprednisolonsalbe gleicher Konzentration, der er 6 verschiedene stoffwechselaktivierende Substanzen zufügte, darunter Durabolin.

An allen Augen wurde bis zu sechsmal täglich die Salbenanwendung vorgenommen.

Bis zum 4. Behandlungstag waren keine unterschiedlichen Heilverläufe zu beobachten; am 7. Tag traten bei den mit Chlorprednisolonsalbe behandelten Augen tiefe Ulcerationen auf, während an den mit den Salbenkombinationen behandelten Augen nur kleine Ulcera zu beobachten waren.

Nach diesen Tierversuchen behandelte DARDENNE 35 Fälle von Keratitis herpetica mit seinen Salbenkombinationen. Von 20 Patienten mit Keratitis disciformis sprachen 12 sehr gut und 8 gut auf diese Therapie an. Bei 9 Fällen mit Keratitis dendritica wirkte die Salbe dreimal ausgezeichnet und zweimal gut; bei 3 Patienten war kein Effekt erkennbar, einmal kam es zur Verschlechterung des Hornhautbefundes. Bei 6 Patienten mit metaherpetischen Ulcerationen waren die Behandlungserfolge in 4 Fällen sehr gut, in 2 Fällen blieb das Krankheitsbild unverändert.

HIWATARIE berichtete 1963 über Versuche mit anabolen Steroiden bei experimentellen Hornhautgeschwüren.

Er verglich dabei 4 verschiedene Behandlungsweisen. Bei einer Tiergruppe injizierte er anabole Hormone, bei der 2. Gruppe verwendete er zusätzlich Cortisonaugentropfen, die 3. Gruppe behandelte er nur mit Cortisontropfen, die 4. mit Sulfonamidtropfen.

Die Dosierung der anabolen Steroide betrug 3 mg pro Tag, Cortison und Sulfonamide wurden 9 mal täglich getropft.

Die besten Ergebnisse erzielte HIWATARIE bei der kombinierten Anwendung von Anabolikum und Cortisontropfen. Bei dieser Behandlungsmethode dauerte es allerdings etwas länger bis zur Heilung der Epitheldefekte als bei ausschließlicher Gabe anaboler Hormone.

DARDENNE wie auch HIWATARIE kamen also bei ihren Untersuchungen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß Hornhautprozesse mit Oberflächendefekten durch Behandlung mit Corticosteroiden bei gleichzeitiger Anwendung anaboler Hormone einen günstigeren Heilverlauf nehmen als bei Corticosteroidanwendung allein.

Die eigenen Versuche mit dem anabolen Wirkstoff Durabolin als 1%ige Augensalbe hatten folgende Ergebnisse:

Eine 1%ige Durabolin-Augensalbe zeigte keine eindeutige Wirkung auf den Verlauf der experimentellen Keratitis herpetica. Bei leichteren Krankheitsverläufen erfolgte die Abheilung ähnlich wie an unbehandelten Kontrollaugen (durchschnittliche Abheilungszeit; Serie V - Versuchsaugen 15 Tage, Kontrollaugen 17 Tage; Serie VII b - Versuchsaugen 11 Tage, Kontrollaugen 12 Tage) und schwere Krankheitsbilder blieben durch diese Therapie unbeeinflusst.

Unter kombinierter Anwendung von Durabolin und 6 α -Chlorprednisonazetat zeigte sich bei den leichteren Keratitisformen eine gute Heilungstendenz und eine gegenüber den unbehandelten Augen kürzere Abheilungszeit (durchschnittliche Abheilungszeit; Serie IV - Versuchsaugen 24 Tage, Kontrollaugen 29 Tage; Serie VIb - Versuchsaugen 15 Tage, Kontrollaugen 22 Tage). Da ähnliche Beobachtungen aber auch bei einem Teil der nur mit Corticosteroid behandelten Augen gemacht werden konnten, kann dieser günstige Effekt nicht mit genügender Sicherheit dem anabolen Wirkstoff zugesprochen werden.

Auf die in Serie VIa und IXa und b aufgetretenen schweren Verläufe der Keratitis herpetica hatte die kombinierte Anwendung von Anabolikum und Corticosteroid keinen entscheidenden Einfluß. Ungünstige Effekte des letzteren (6 Hornhauteinschmelzungen bei 12 behandelten Augen in Serie IX sowie eine verlängerte Heilungsdauer um durchschnittlich 3 Tage) waren durch den Durabolinzusatz nicht zu verhindern. Der von DARDENNE hervorgehobene günstige Einfluß anaboler Hormone auf die Heilung von Hornhautprozessen war bei den eigenen Versuchen also nicht zu finden.

Die durchschnittliche Heilungsdauer bei der experimentellen Keratitis herpetica betrug bei Behandlung mit 6 α -Chlorprednisonazetat allein und bei der kombinierten Anwendung des Corticosteroids mit Durabolin jeweils 19 Tage.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In tierexperimentellen Untersuchungen an 72 Kaninchen wurde die Wirkung von Corticosteroiden und dem anabolen Stoff Durabolin auf die Keratitis herpetica geprüft.

Die Wirkung von Corticosteroiden (Untersuchungen an 28 Kaninchen)

Zur Anwendung kamen 3 Corticosteroid-Präparate in Salbenform: 2,5% Hydrocortison ("Ficortril" "Pfizer"), 0,025% 21-Desoxy-6-methyl-9-Fluorprednisolon + 0,3% Neomycin ("Delmeson" "Hoechst") und 0,1% 6 α -Chlorprednisolazetat + 0,5% Neomycin ("Organon"). Die Salben wurden in 4 Versuchsreihen 64 Stunden nach der Infektion mit Herpes-simplex-Stämmen unbekannter Virulenz 10 Tage lang 5 mal täglich in den Bindehautsack appliziert.

Die bei diesen Versuchen gemachten Beobachtungen bestätigten weitgehend die Feststellungen von BÖKE, BONAMOUR und KÜCHLE und die Versuchsergebnisse von KAUFMAN und MALONEY; KIMURA, DIAZ-BONNET, OKUMOTO und HOGAN; JAWETZ, OKUMOTO und SONNE sowie von MC COY und LEOPOLD. Sie führten zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Die Corticosteroidanwendung hatte bei leichteren, nur oberflächlichen herpetischen Hornhautprozessen eine zunächst günstige Wirkung; die Abheilung erfolgte schneller als an unbehandelten Kontrollaugen.

Nach Absetzen der Therapie traten jedoch in einem Teil der Fälle Rezidive auf.

- 2) Bei schweren Verlaufsformen der Keratitis herpetica wirkte sich die Corticosteroidanwendung ungünstig auf den weiteren Krankheitsverlauf aus; es kam gehäuft zu Hornhauteinschmelzungen und Encephalitiden. In den meisten Fällen, bei denen die Keratitis herpetica zur Abheilung kam, war die Abheilungszeit im Vergleich zu den Kontrollaugen verlängert, und es blieben häufig dichtere Hornhautnarben zurück.

Die Wirkung von Durabolin allein bzw. in Kombination mit Corticosteroiden (Untersuchungen an 44 Kaninchen)

In 2 Versuchsreihen wurden 17 Tiere mit 1% Durabolin + 0,5% Neomycin behandelt, in 3 Versuchsreihen (27 Tiere) kamen 1% Durabolin mit 0,5% Neomycin und 0,1% 6 α -Chlorprednisolazetat kombiniert zur Anwendung. Die Wirkstoffe wurden ebenfalls in Salbenform angewendet.

Die günstigen Ergebnisse, die DARDENNE sowie HIWATARIE bei ihren Experimenten mit anabolen Substanzen erzielten, konnten in den eigenen Versuchen nicht

bestätigt werden.

Es wurden folgende Beobachtungen gemacht:

- 1) 1 % Durabolin-Augensalbe hatte keinen eindeutigen Einfluß auf den Verlauf leichter und schwerer Krankheitsbilder der experimentellen Keratitis herpetica.
- 2) Auch bei kombinierter Anwendung des Anabolikums mit dem Corticosteroid ließ sich keine überzeugende Durabolinwirkung feststellen. Bei leichteren Krankheitsbildern war eine ähnlich verkürzte Abheilungsdauer zu beobachten wie bei Corticosteroidapplikation allein. Bei tieferen und schweren herpetischen Prozessen konnte die ungünstige Corticosteroidwirkung durch Durabolin-zusatz nicht eindeutig beeinflußt werden.

Die eigenen Untersuchungsergebnisse ergaben somit keine eindeutigen Hinweise darauf, daß Cortisonschäden der Hornhaut durch lokale Anwendung des anabolen Wirkstoffes Durabolin verhindert werden können.

Herrn Professor Dr. H.J. KÜCHLE danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Durchführung der Versuche sowie für seine Mithilfe bei der Auswertung der Ergebnisse.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. H. REMKY für die Übernahme des Referates.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. BÖKE, W. : "Der Einfluß der Nebennieren-Corticoide auf die entzündlichen Reaktionen des Auges"
VEB GEORG THIEME, LEIPZIG 1960
2. BONAMOUR, G. : Almanach für die Augenheilkunde 1964
J. F. LEHMANN'S VERLAG MÜNCHEN
3. DARDENNE, U. : Aussprache zu PILLAT: "Zur experimentellen Cortisonschädigung der Hornhaut"
Disk. Ber. 64. Zusk. Dtsch. Ophth. Ges. Heidelberg 1961, S. 238
4. DARDENNE, U. : und SAYEGH, F. : "Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Cortisonschäden der Hornhaut"
Disk. Ber. 65 Zusk. Dtsch. Ophth. Ges. Heidelberg 1963, S. 404
5. HIWATARIE, SH. : "Protein-Anabol-Steroide in der Ophthalmologie"
Disk. Ber. 65. Zusk. Dtsch. Ophth. Ges. Heidelberg 1963, S. 424
6. JAWETZ, E. : OKUMOTO, M. and SONNE, M. : "The Effect of Corticosteroids on Herpetic Keratitis in the Rabbit"
J. IMMUNOL, 83: 486 (1959)
7. KAUFMAN, H. E. : and MALONEY, E. D. : "The Effect of Corticosteroids and Epithelial Curettage"
A. M. A. Arch. Ophth. 66; 99 (1961)
8. KAUFMAN, H. E. : NESBURN, A. B. and MALONEY, E. D. : "IDU-Therapie of Herpes Simplex"
A. M. A. Arch. Ophth. 67; 582 (1962)
9. KIMURA, S. J. : DIAZ-BONNET V., OKUMOTO, M. and HOGAN, M. J. : "The Effect of Corticosteroid Hormones on Experimental Herpes-Simplex-Keratitis" Amer. J. Ophth. 51; 945 (1961)

10. KIMURA, S.J. :
and OKUMOTO, M. :
"The Effect of Corticosteroids on Exper. Herpes-Simplex-Keratoconjunctivitis in the Rabbit"
Amer.J. Ophth. 43 4/II: 131 (1957)
11. KÜCHLE, H.J. :
"Über Cortisonschäden am Auge"
Entwicklung und Fortschritt in der Augenheilkunde
FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART 1963
12. MC COY, F.W. :
and LEOPOLD, I. H. :
"Steroid Treatment of Herpes-simplex-Keratitis of the Cornea"
Amer.J. Ophth. 49: 1355 (1960)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 31. 7. 1939 als Tochter des Oberstleutnant Dr. phil. Kurt Uebe in München geboren. Mein Vater fiel 1939 in Polen.

Ich bin verheiratet mit Bundesbahnrat Hans Jürgen Jaeger und habe einen Sohn.

Nachdem ich in Bayreuth die Volksschule besucht hatte, kam ich 1950 in das Neusprachliche Gymnasium der Maria-Wächtler-Schule in Essen. Dort legte ich 1959 die Reifeprüfung ab.

Im Jahre 1959 begann ich mit dem Studium an der hiesigen Ludwig-Maximilians-Universität. Das Physikum legte ich 1962, das Staatsexamen im Sommer 1966 ab.

